INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº93

BUSCA REALIZADA EM 13 DE AGOSTO DE 2020

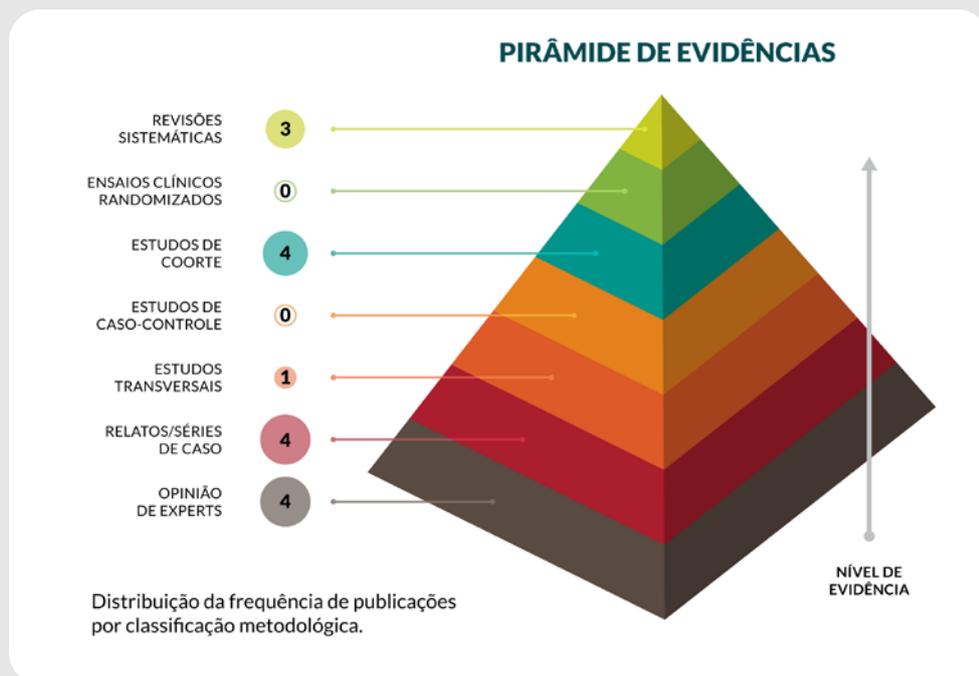
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS E 5 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ *ÍNDIA*

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes com COVID-19. Para tal, os autores selecionaram estudos clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que incluíram pacientes tratados com HCQ sozinha ou em combinação com outras modalidades de tratamentos específicas para a infecção por SARS-CoV-2, e que foram comparados a um grupo controle. Os desfechos avaliados foram: mortalidade, progressão clínica, resultados do exame de RT-PCR após o início do tratamento, alterações nas imagens de tomografia computadorizada (TC) do tórax e eventos adversos clínicos. As buscas foram realizadas até 1º de agosto de 2020 nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science e medRxiv. Foram incluídos 23 estudos, incluindo sete ensaios clínicos randomizados e 16 estudos observacionais. Entre estes, 11.029 pacientes receberam HCQ sozinha ou em combinação, enquanto 12.063 não. A mortalidade foi relatada em diferentes momentos. A mortalidade geral não foi significativamente diferente entre os pacientes que receberam HCQ em comparação ao grupo controle (OR: 0,94, IC 95%: 0,72–1,22; $p = 0,63$). A piora clínica não diferiu entre os pacientes que receberam HCQ em comparação com aqueles que não receberam (OR 0,93, IC 95%: 0,57–1,52; $p = 0,77$). A conversão negativa, avaliada por RT-PCR, não diferiu significativamente entre o grupo que recebeu HCQ e o grupo controle (OR: 0,67, IC: 0,21– 2,11; $p = 0,49$). A evolução das alterações na TC de tórax foi relatada apenas em dois estudos; uma melhora mais pronunciada foi observada com o uso de HCQ em comparação com o tratamento padrão (OR: 2,68, IC: 1,1–6,55; $p = 0,03$). A incidência de eventos adversos foi significativamente maior com HCQ (OR: 5,95, IC: 2,56–13,83; $p < 0,00001$). Em conclusão, os autores afirmam que esta metanálise não suporta o tratamento da COVID-19 com HCQ, uma vez que não foi observada diferença significativa na mortalidade, progressão clínica ou conversão negativa (por RT-PCR) com a administração desse medicamento. Os resultados apontam que a resolução da consolidação na TC de tórax parece ocorrer mais rapidamente com hidroxicloroquina, embora o impacto nos resultados clínicos permaneça obscuro. Os autores alertam que houve uma incidência significativamente maior de eventos adversos com o uso de hidroxicloroquina. Por fim, defendem que ECRs com potência adequada são necessários para avaliar a possível eficácia da hidroxicloroquina na infecção pelo SARS-CoV-2, bem como sua posologia ideal e os possíveis efeitos aditivos quando combinados com azitromicina.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*, 11 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a ausência de declaração explícita de que o protocolo do estudo foi registrado antes da realização da revisão; o atendimento parcial aos critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente; ausência de lista dos estudos excluídos; a ausência de declaração de financiamento dos estudos individuais incluídos; a limitação da metanálise pela natureza heterogênea dos estudos incluídos; foram incluídos tanto ensaios clínicos randomizados quanto estudos observacionais, o que pode limitar a robustez da avaliação dos desfechos; por fim, segundo os próprios autores, a gravidade da doença de base também variou entre os estudos incluídos; a maioria dos estudos possuía pequeno tamanho amostral que prejudicam a avaliação dos desfechos que foram abordados; os desfechos, incluindo mortalidade, piora clínica e conversão negativa por RT-PCR, foram relatados em tempos variáveis, dificultando a interpretação; a dose de hidroxicloroquina usada variou entre os estudos; e não foi possível avaliar o potencial efeito do uso da azitromicina em combinação com hidroxicloroquina porque os dados sobre o uso dessa combinação não estavam disponíveis na maioria dos estudos selecionados.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ *CHINA*

O objetivo deste estudo foi investigar a incidência de eventos adversos (EAs) causados pela hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes com COVID-19 e outras doenças, por meio da realização de uma revisão sistemática e metanálise. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) relatando a segurança da HCQ foram selecionados, até 5 de junho de 2020, a partir de buscas realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase e Cochrane Library. A triagem dos artigos, extração dos dados e avaliação do risco de viés de cada estudo foram realizadas independentemente por dois revisores. Os autores informaram que após o processo de seleção e triagem dos estudos, 53 ECRs envolvendo 5.496 pacientes foram incluídos na revisão. O desfecho primário avaliado foi o total de EAs, enquanto que outros tipos de EAs, como gastrintestinais, dermatológicos, oftálmicos e cardíacos, foram utilizados como desfechos secundários. Entre os 5.496 pacientes incluídos, 2.831 pacientes receberam HCQ e 2.665 receberam um placebo ou nenhum tratamento. Dos 53 ensaios clínicos selecionados, quatro foram realizados em pacientes com COVID-19, enquanto os 49 restantes foram focados em outras doenças. Trinta e oito dos estudos foram controlados por placebo, enquanto que em 15 estudos, nenhuma intervenção foi dada aos participantes do grupo controle. As dosagens diárias de HCQ usadas em dez estudos excederam 400 mg, e a dosagem máxima foi de 1.200 mg uma vez ao dia, em dois estudos. Os tempos de acompanhamento dos pacientes variaram de 6 dias a 40 meses entre os estudos, e a maioria deles relatou acompanhamentos de menos de 12 meses. Quarenta e quatro estudos (4 em pacientes COVID-19 e 40 em pacientes com outras doenças) relataram seus EAs totais, com 698 e 431 eventos relatados no grupo HCQ e no grupo controle, respectivamente. O resultado da metanálise indicou que o risco de efeitos adversos no grupo HCQ

foi significativamente aumentado em comparação com o grupo controle (RD 0,05, IC de 95%, 0,02 a 0,07, p = 0,0002), e a diferença também foi estatisticamente significativa no subgrupo dos pacientes com COVID-19 (RD 0,15, IC 95%, 0,07 a 0,23, p = 0,0002), bem como no subgrupo dos pacientes com outras doenças (RD 0,03, IC 95%, 0,01 a 0,04, p = 0,003). Como conclusão, os autores descreveram que a HCQ está associada a mais eventos adversos totais, gastrointestinais e dermatológicos, em comparação com pacientes que receberam placebo ou nenhuma intervenção. Considerando o pequeno número de participantes com COVID-19 incluídos nesta revisão, os autores sugerem cautela em relação aos resultados que estipulam que o HCQ aumenta a incidência de EAs em pacientes com COVID-19. Informaram que estão se esforçando para confirmar esses resultados no futuro, por meio de estudos bem desenhados e com uma amostra maior de pacientes. Por fim, alertam que, mesmo que a evidência atual não seja forte o suficiente, os clínicos e pacientes devem estar alertas para os EAs da HCQ durante o tratamento da COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a questão da pesquisa e os critérios de inclusão da revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ *BRASIL E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O artigo tem como objetivo trazer mais informações a respeito da terapia com plasma convalescente (PC) no tratamento ao longo do continuum de cuidados de pacientes COVID-19, por meio de análise de metadados, incluindo metanálise de efeitos aleatórios e metarregressão, com base nos dados disponíveis. As seguintes medidas, antes e depois das transfusões de PC, foram verificadas: i) carga viral expressa como valores de limiar do ciclo de RT-PCR (Ct) (onde valores de Ct ≥ 40 foram considerados negativos para SARS-CoV-2); ii) concentrações de proteína C reativa como marcador da inflamação; e iii) gravidade clínica da doença (escala clínica de 6 pontos da OMS) no início (data da transfusão) e pós-tratamento (19,05 ± 10,43 dias, média ± DP) resumida como a razão de risco (RR) e a relação de Média (ADM). O PC reduziu a carga viral (RR 0,13 [IC 95%, 0,09 a 0,18], p < 0,001) (n = 75), bem como os níveis de proteína C reativa (ROM 0,11 [IC 95%, 0,01 a 0,86], p < 0,05) (n = 42) e melhorou o estado clínico dos pacientes com COVID-19, quando comparado ao basal (ROM 0,53 [IC de 95%, 0,36 a 0,79], p < 0,01) (n = 149). Além disso, foi observado que o efeito do PC na melhora clínica não foi dependente da idade (0,02 [IC 95%,-0,12 a 0,09], p = 0,62), nem se associou a outros agentes usados concomitantemente, como antivirais (0,2 [IC de 95%,-0,82 a 0,93], p = 0,8), antibióticos (0,28 [IC de 95%,-1,31 a 1,17], p = 0,82) e hidroxicloroquina (0,02 [IC de 95%, -0,12 a 0,09], p = 0,62). O tratamento com PC foi associado a uma redução nos níveis de proteína C reativa, independentemente da idade do paciente (0,17 [IC 95%,-2,25 a 2,06], p = 0,68) e ao uso de

antivirais (0,19 [IC 95%,-2,45 para 2,481], p = 0,94), antibióticos (0,18 [IC 95%,-2,06 a 2,72], p = 0,32) e hidroxicloroquina (0,05 [IC 95%,-0,70 a 0,79], p = 0,56). Os autores defendem que biomarcadores como proteína C reativa, interleucina 6 (IL-6), dímeros-d e desidrogenase láctica, bem como fatores de risco inerentes, como idade avançada e múltiplas comorbidades, podem auxiliar no processo de tomada de decisão que orienta futura terapia de PC. Concluem ainda, que estudos controlados em grande escala que considerar a COVID-19 ao longo do continuum da gravidade da doença ajudarão a entender se a administração de PC no início do curso da doença pode prevenir a deterioração clínica e melhorar as taxas de sobrevivência. Marcadores inflamatórios e cardiovasculares substitutos que se correlacionam com desfechos clínicos significativos, como admissão à UTI e taxas de mortalidade, também podem ajudar a decidir o momento mais apropriado para a administração de PC.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* o estudo contempla 2 de 16 critérios listados, sendo que 2 critérios não se aplicam. Dez critérios listados no AMSTAR 2, referem-se à revisão sistemática de evidências, usada previamente à metanálise no intuito de diminuir a possibilidade de viés das análises e interpretação dos dados. Os autores não fizeram revisão sistemática de literatura e não consideraram: 1) componentes do PICO; 2) não declararam de forma explícita se os métodos de revisão foram definidos antes do estudo; 3) não explicaram a seleção dos estudos incluídos na análise; 4) não deixam claro a estratégia de busca de literatura; 5) não declaram ter feito a seleção de estudos em duplicata; 6) não dizem se a extração de dados foi feita em duplicata; 7) não forneceram uma lista de estudos excluídos com justificativa; 8) não dão detalhes sobre os estudos considerados na análise; 9) não mencionam ter usado técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na análise; 10) não mencionam as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão; 11) não explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar e discutir os resultados da revisão; e 12) não discutem qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão. Dessa forma, a metanálise realizada pelo grupo apresenta grande risco de viés, sendo necessários estudos melhor conduzidos para avaliar a eficácia do PC no tratamento da COVID-19.

VITAMINA D

COORTE RETROSPECTIVA\ *ITÁLIA*

O objetivo deste estudo foi avaliar a possível correlação entre as concentrações de vitamina D e a gravidade da doença em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) devido à COVID-19. As análises foram realizadas a partir de prontuários médicos de 42 pacientes adultos hospitalizados entre 11 de março a 30 de abril de 2020. Os homens foram mais representados do que as mulheres (71% *vs.* 29%), e a média de idade foi de 65 ± 13 anos. A maioria dos pacientes apresentou pelo menos uma comorbidade (86%), sendo a hipertensão a mais frequente, seguida pelas doenças cardiovasculares, doença renal e diabetes. Nove pacientes (21%) eram obesos (IMC ≥ 30 kg/m^2). A maioria dos pacientes tinha insuficiência respiratória hipoxêmica grave ou muito grave.

Ademais, alta prevalência de hipovitaminose D foi encontrada: 81% dos pacientes apresentavam concentrações de vitamina D abaixo de 30 ng/mL. A concentração sérica de IL-6 tendeu a ser mais alta (244 ± 468,35 pg/L) em pacientes com deficiência grave de vitamina D, mas sem significância estatística. Os pacientes com deficiência grave de vitamina D (*n* = 10) tiveram uma permanência média na UTI de 8 dias (1º quartil: 6, 3º quartil: 11,25), enquanto os 32 pacientes restantes tiveram uma permanência mediana de 12,5 dias (1º quartil: 8, 3º quartil: 20,5). Os pacientes com deficiência grave de vitamina D tendem a ter uma evolução clínica desfavorável rápida, que resulta em 20% dos casos com óbito e em 20% com transferência para UTI. Após 10 dias, os pacientes com deficiência severa de vitamina D tinham 50% de probabilidade de morrer, enquanto aqueles com vitamina D ≥ 10 ng/mL tinham 5% de risco de mortalidade (*p* = 0,019). Na análise de sobrevida de Cox, além da deficiência grave de vitamina D (OR = 5681, IC 95%: 1114–28,974, *p* = 0,037), idade avançada (OR = 1110, IC 95%: 1022–1206, *p* = 0,013) e concentrações elevadas de creatinina (OR = 1281, IC 95%: 1069–1,534, *p* = 0,007), troponina (OR = 1003, IC 95%: 1001–1005, *p* = 0,012) e IL-6 (OR = 1004, IC 95%: 1001–1006, *p* = 0,014) foram preditores de sobrevivência. Os autores concluem que existe alta prevalência de hipovitaminose D em pacientes com COVID-19 tratados em UTI, com maior risco de mortalidade em pacientes com hipovitaminose severa.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Uma limitação do estudo foi não reportar o tempo de seguimento, de forma que não é possível saber se ele foi suficiente e se houve perdas. Ademais, os autores não reportam estratégias para lidar com essas possíveis perdas ao seguimento.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA\ *ESTADOS UNIDOS*

Nessa coorte prospectiva, de braço único, os autores avaliaram os títulos de anticorpos de 12 pacientes diagnosticados com COVID-19 após a transfusão de plasma convalescente (PC). Os pacientes foram tratados com 200mL de PC e avaliados por 14 dias. Dos 12 pacientes, 8 eram homens e a idade mediana da coorte foi de 52 (IQR 39–91) anos. Os indivíduos receberam PC em uma mediana de 8,5 (iQR 6–16) dias após o início dos sintomas e mediana de 3,5 (IQ 1–10) dias após a hospitalização. No momento da transfusão, 10/12 pacientes estavam na UTI e 2/12 estavam na enfermaria geral. Os títulos de anticorpos neutralizantes (NAb) atingiram o pico no dia 7 e, em seguida, diminuíram até o dia 14 (*p* = 0,004). Os níveis de imunoglobulina G (IgG) tiveram grande aumento até o dia 7 e atingiu seu pico no dia 14 (*p* = 0,004). As concentrações de imunoglobulina M (IgM) aumentaram do dia 0 ao dia 7 e, em seguida, estabilizaram (*p* = 0,003. Já as cargas virais de SARS-CoV-2 de amostras do trato respiratório superior foram mais altas no dia 1 e diminuiram gradualmente até o dia 14 (*p* = 0,006). Os títulos de NAb dos doadores de PC foram baixos (< 1:40 a 1:160) e não tiveram efeito sobre a atividade neutralizante do receptor um dia após a transfusão. Dois pacientes faleceram durante o estudo: uma mulher de 91 anos, com insuficiência respiratória e um homem de 53 anos, que desenvolveu um choque e lesão aguda. Apesar disso, os autores afirmam que nenhum evento adverso sério foi atribuído à transfusão de

PC. Como conclusão, relatam que uma pré-triagem de PC pode ser necessária para selecionar doadores com níveis altos de anticorpos para infusão em pacientes com COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. O estudo não avaliou um grupo controle, o que é a principal limitação do estudo. Além disso, os autores não detectaram fatores de confusão. Outra importante limitação foi o pequeno tamanho amostral.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA\ *FRANÇA*

Este artigo avaliou os efeitos da hidroxicloroquina (HCQ) de acordo com sua concentração plasmática em pacientes de UTI. Para tanto, foi realizado um estudo retrospectivo na UTI de um único hospital. Todos os pacientes tiveram pneumonia por COVID-19 confirmada e receberam tratamento com hidroxicloroquina 800 mg inicial seguido de dose de manutenção de 400 mg por 9 dias. A concentração plasmática de HCQ foi medida a cada 72 horas para ajuste da dose. O tratamento adicional foi realizado com 500 mg inicial de azitromicina (AZI) e 250 mg de manutenção e cefotaxime (6g infusão contínua) por 5 dias. Vinte e nove pacientes foram acompanhados, 17 pacientes nos quais a concentração plasmática de HCQ estava no alvo terapêutico (grupo alvo) e 12 pacientes nos quais a concentração plasmática estava abaixo do alvo (grupo fora do alvo) foram seguidos por 15 dias. Nenhuma associação foi encontrada entre concentração plasmática de HCQ e evolução da carga viral (p = 0,77). Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI, mortalidade hospitalar e mortalidade em 15 dias. Hidroxicloroquina foi descontinuada em 75% do grupo fora do alvo e 6% dos casos do grupo alvo (p < 0,001). Efeitos colaterais (distúrbios cardíacos) foram relatados em 1 (6%) paciente do grupo alvo e 6 (50%) do grupo fora do alvo (p = 0,01). Os autores concluíram que não existem evidências confiáveis sobre a utilidade do tratamento com hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 internados em UTI. Não foi encontrada associação entre a concentração plasmática de hidroxicloroquina, evolução da carga viral e resultado clínico para pneumonia por COVID-19 nestes pacientes, e que desta forma, os resultados sugerem que a administração de hidroxicloroquina em pacientes criticamente enfermos não seria útil.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 10 de 11 critérios. Possíveis fatores de confundimento foram identificados, mas não foram considerados na análise. Os autores reconheceram como limitações a natureza retrospectiva do estudo, tamanho amostral pequeno e ausência de grupo placebo. Além disso, não foram considerados os efeitos da azitromicina, que também prolonga o intervalo QT. Embora os 2 grupos tivessem características demográficas e clínicas semelhantes, outras variáveis não medidas no estudo podem ter resultado em diferenças entre eles. Foi reforçado ainda que ensaios clínicos randomizados são necessários para mostrar se este medicamento pode ser útil em pacientes internados em UTI.

NADROPARINA CÁLCICA (HBPM)

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO\ BÉLGICA

Alguns estudos recentes vem sugerindo que os fenômenos tromboembólicos podem ser uma das principais causas de morte de pacientes com infecção grave por COVID-19. Diante desse contexto, os autores realizaram um estudo clínico (NCT04394000), no qual foi implementado um protocolo de tromboprofilaxia individualizada com doses aumentadas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) a fim de reduzir a mortalidade e melhorar o desfecho clínico. No protocolo de tratamento estabelecido pelos investigadores, a dose profilática de nadroparina de cálcio foi aumentada empiricamente para 3800 UI a cada 12 horas por via subcutânea. No total, 76 pacientes com COVID-19 foram internados na UTI no período de 13 de março a 20 de abril de 2020, devido a complicações da COVID-19. Além disso, todos os 46 pacientes admitidos na UTI de 13 de março até 30 de março foram incluídos no grupo de controle ou antes e todos os 26 pacientes admitidos na UTI de 31 de março até 20 de abril foram incluídos no grupo de intervenção ou depois. A idade média no grupo controle foi de 69,5 *vs.* 62 anos no grupo com intervenção ($p = 0,03$). Os resultados mostraram que em relação ao desfecho primário, a mortalidade em 1 mês foi de 39,13% (18/46) no grupo controle e 3,85% (1/26) no grupo tratado ($p < 0,001$). Ademais, a média de dias de internação na UTI foi menor no grupo tratado (11 dias) quando comparado ao grupo controle (13 dias) ($p = 0,03$). As taxas de tromboembolismo venoso (VTE) e de terapia de substituição renal contínua (CRRT) também foram estatisticamente menores no grupo tratado ($p = 0,03$ e $p = 0,01$ respectivamente) quando comparadas ao grupo controle. Concluindo, os autores relatam que estudos randomizados devem se concentrar na confirmação desses resultados e na descoberta dos mecanismos subjacentes às observações encontradas.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies),* 7 de 9 critérios foram atendidos. Como os próprios autores mencionam, o estudo possui algumas limitações: o desenho do estudo quase experimental está associado a um risco de fatores de confusão não identificados; a randomização não foi possível devido à necessidade de uma intervenção rápida; devido ao seu desenho monocêntrico, a generalização dos resultados pode ser limitada; os grupos tratado e controle possuem características distintas; o tamanho relativamente pequeno deste estudo e a dispersão dos dados (especialmente para mortalidade e CRRT) resulta em altas taxas de probabilidade e amplos intervalos de confiança; terapias concomitantes à tromboprofilaxia não foram descritas pelos autores.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA E LOPINAVIR/RITONAVIR

ESTUDO TRANSVERSAL\ ESPANHA

Nesse estudo, os autores avaliaram 79 pacientes diagnosticados com COVID-19. A maioria deles foi tratada com medicamentos que podem provocar toxicidade na retina. Dos 79 pacientes, 19% fizeram uso de hidroxicloroquina (HCQ), 3% fizeram uso de lopinavir/ritonavir (Lop/r), 58% foram tratados com HCQ + Lop/r e 20% não foram tratados. A retinotoxidade decorrente do tratamento para COVID-19 foi avaliada por meio de tomografia óptica de coerência (TOC) e autofluorescência de fundo (AFF). A idade média dos pacientes era de 55,6 (± 9,1) anos e 54% eram mulheres. Hipertensão (29%) e diabetes (28%) foram as comorbidades mais frequentes. Nas TOC nenhum afinamento das camadas externas da retina ou ruptura da zona elipsoide foi observada. Na AFF, nenhuma área anormal de hiper ou hipofluorescência foi observada. Embora a maioria dos pacientes usassem ambos os medicamentos, as doses usadas no tratamento da COVID-19 são mais curtas do que aquelas usadas em outras doenças, normalmente crônicas. Esse fato explica os resultados alcançados nesse estudo e apoia a ideia de que há um baixo risco esperado de efeitos na retina durante o tratamento da COVID-19. Os autores concluem que mais estudos são necessários para avaliar a retinotoxidade decorrentes de tratamentos da COVID-19 e sugerem acompanhamentos mais longos dos pacientes que fazem uso dessas terapias (HCQ e Lop/r).[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Os autores não mencionaram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Além disso, os autores citam que o estudo foi realizado com uma amostra relativamente pequena, ainda mais levando em consideração a baixa incidência da retinotoxidade decorrente do tratamento para COVID-19.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

RELATO DE CASO\ CHINA

Os autores relatam dois casos que apresentaram prolongamento do QTc durante o tratamento com terapia antiviral para COVID-19. Caso 1: mulher, 56 anos, sem comorbidades, com diarreia e febre por 4 dias teve diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19 por tomografia computadorizada de tórax. Ela foi tratada com lopinavir/ritonavir oral (400/100 mg 2x/d) de 3 a 13 de fevereiro, arbidol oral (200mg 3x/d) de 3 a 19 de fevereiro, pantoprazol oral (40 mg 1x/d) de 6 a 19 de fevereiro, metilprednisolona I.V (40 mg) de 9 a 16 de fevereiro. Em 12 de fevereiro, o intervalo QTc foi de 482 ms, que diminuiu para 451 ms e 410 ms em 13 de fevereiro e 16 de fevereiro, respectivamente. Recebeu alta hospitalar em bom estado geral, porém não foi mencionada a data. Caso 2: mulher de 56 anos, sem comorbidades, apresentando febre por um dia foi confirmada como tendo pneumonia por COVID-19 por meio de amostras de esfregaço da garganta em 2 de fevereiro de 2020. Foi tratada com lopinavir/ritonavir oral (400/100 mg 2x/d) de 5 a 13 de fevereiro, arbidol oral (200 mg 3x/d) de 5 a 19 de fevereiro, pantoprazol oral (40 mg 1x/d) de 8 a 22 de fevereiro e

cloroquina oral (250mg 2x/d) de 12 a 22 de fevereiro. No dia 12 de fevereiro, uma frequência atrial de 78 bpm e um intervalo QTc calculado de 467 ms foram registrados. Em 15 de fevereiro, 2 dias após a suspensão de lopinavir/ritonavir, o intervalo QTc diminuiu para 422 ms. A paciente recebeu cloreto de potássio oral (1g 3x/d) vezes ao dia de 13 a 17 de fevereiro. Um eletrocardiograma realizado antes da COVID-19 não mostrou distúrbios de condução ou prolongamento do QT. Recebeu alta hospitalar em bom estado geral. Os autores concluem que a coadministração de medicamentos que prolongam o intervalo QT e medicamentos que interferem no metabolismo desses medicamentos deve ser considerada em pacientes com COVID-19. Além disso, uma análise cuidadosa dos eletrocardiogramas para a avaliação do QTc deve ser realizada no início e durante a terapia antiviral para identificar indivíduos com alto risco de arritmias.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações, as características demográficas dos pacientes não foram descritas, eventos adversos não foram mencionados. É digno de nota que diversos medicamentos foram administrados aos pacientes e por isso torna-se difícil saber qual o medicamento pode ter levado a alteração observada.

OCRELIZUMABE

RELATO DE CASO\ *ITÁLIA*

Trata-se do relato de dois casos de pacientes que faziam uso de ocrelizumabe para tratamento de esclerose múltipla (EM) e que tiveram COVID-19. Caso 1: Mulher, caucasiana, 36 anos, deu entrada no hospital por causa de febre de 4 dias com tosse seca e coriza. Sua história médica pregressa era composta por carcinoma papilífero de tireoide em 2014, infecção por HPV e diagnóstico de esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) em 2018, altamente ativa. Em março de 2019, a paciente começou a tomar ocrelizumabe (última infusão em setembro de 2019). Na admissão hospitalar, a infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por RT-PCR. A tomografia computadorizada de tórax (TC) mostrou a presença de uma única área em vidro fosco na região subpleural do lobo inferior do pulmão esquerdo. Foi iniciado o tratamento com hidroxicloroquina (200 mg. 2x/d por 10 dias) e lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2x/d por 12 dias). Durante a internação, a TC foi repetida 8 dias após a internação, mostrando opacidades em vidro fosco bilaterais dos pulmões. Houve aumento de dímero-D concomitantemente ao agravamento dos infiltrados pulmonares, que tenderam a normalizar com a resolução da pneumonia. Não houve necessidade de oxigenoterapia durante a internação e a paciente recebeu alta em boas condições clínicas e gasometria arterial normal, em ar ambiente. Caso 2. Homem, caucasiano, 54 anos, com diagnóstico de esclerose múltipla progressiva secundária (PPMS) desde 2003. Em novembro de 2018, o paciente iniciou o tratamento com ocrelizumabe (última infusão em novembro de 2019). A infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. A TC mostrou a presença de opacidades em vidro fosco bilaterais generalizadas. Durante a hospitalização, a pneumonia intersticial foi monitorada com TC realizadas 8 e 24 dias após a hospitalização, mostrando primeiro a extensão das opacidades em vidro fosco bilaterais dos pulmões e depois a resolução completa.

Assim como no caso 1, houve aumento de dímero-D, PCR e fibrinogênio concomitantemente com a extensão dos infiltrados pulmonares, que se normalizaram com a resolução da pneumonia. Não foi necessária oxigenioterapia durante a internação e o paciente recebeu alta em boas condições clínicas e saturação periférica de oxigênio normal, em ar ambiente. Os autores concluem que o tratamento com ocrelizumabe não está necessariamente associado ao aumento da gravidade em pacientes com EM com infecção por SARS-CoV-2.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram contemplados. As limitações observadas foram as poucas informações sobre características demográficas dos pacientes, a não descrição de efeitos adversos e não descrição do tratamento administrado ao caso 2, para resolução dos sintomas da COVID-19.

TROCA DE PLASMA

SÉRIE DE CASOS\ *ALEMANHA*

O artigo traz o relato de 5 casos de pacientes com COVID-19 e falência respiratória, internados em UTI, com mediana de idade de 67 anos, tratados com troca de plasma (TP). Na admissão hospitalar, todos os pacientes também fizeram tratamento profilático com antibiótico (piperacilina/tazobactam), antimicótico (caspofungina), além de terapia antiviral ou imunomoduladora (hidroxicloroquina e/ou maraviroc). Os pacientes tiveram choque circulatório dependente de vasopressor e/ou febre refratária persistente (> 40,5°C), concentrações aumentadas de IL6, falência de múltiplos órgãos, SRAG (4 graves, 1 moderado) e lesão renal aguda. Foi realizada pelo menos uma TP com uma média de 3,39 L de plasma fresco congelado seguido por um tratamento adicional em 3 pacientes com tocilizumabe, interferon, prednisolona, imunoglobulina e soro convalescente. Após o tratamento, houve redução da proteína C reativa (-47%, p = 0,0078), IL 6 (-74%, p = 0,0078), ferritina (-49%, p = 0,0078), LDH (-41%, p = 0,0078) e D-dímero (-47%, p = 0,016). A melhora bioquímica e clínica continuou nos dias seguintes, acompanhada de melhora no índice de oxigenação em 4 de 5 pacientes após uma ou 2 TP, porém, dois pacientes tiveram limitações na terapia e evoluíram para óbito. Os autores concluíram que a TP melhorou a inflamação, reduziu formação de coágulo microcirculatório e a hipotensão, melhorando os resultados clínicos, e indicaram que outros estudos ainda são necessários para testar se a TP (repetida) pode alterar o curso de pacientes com COVID-19 grave.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o artigo atendeu 4 de 6 critérios. Os autores não informaram sobre exames específicos para COVID-19 e não mencionaram efeitos adversos dos tratamentos. Ademais, os autores não mencionaram possíveis efeitos benéficos dos outros tratamentos combinados a troca de plasma.

ARGATROBANA

RELATO DE CASO\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O artigo tem como objetivo trazer mais informações a respeito da terapia com plasma convalescente (PC) no tratamento ao longo do continuum de cuidados de pacientes com COVID-19, por meio de análise de metadados, incluindo metanálise de efeitos aleatórios e meta-regressão, com base nos dados disponíveis. As seguintes medidas, antes e depois das transfusões de PC, foram verificadas: i) carga viral expressa como valores de limiar do ciclo de RT-PCR (Ct) (onde valores de Ct ? 40 foram considerados negativos para SARS-CoV-2); ii) concentrações de proteína C reativa como marcador da inflamação; e iii) gravidade clínica da doença (escala clínica de 6 pontos da OMS) no início (data da transfusão) e pós-tratamento (19,05 ± 10,43 dias, média ± DP) resumida como a razão de risco (RR) e a relação de Média (ADM). O PC reduziu a carga viral (RR 0,13 [IC 95%, 0,09 a 0,18], P < 0,001) (n = 75), bem como os níveis de proteína C reativa (ROM 0,11 [IC 95%, 0,01 a 0,86], p < 0,05) (n = 42) e melhorou o estado clínico dos pacientes com COVID-19, quando comparado ao basal (ROM 0,53 [IC de 95%, 0,36 a 0,79], p < 0,01) (n = 149). Além disso, foi observado que o efeito do PC na melhora clínica não foi dependente da idade (0,02 [IC 95%,-0,12 a 0,09], p = 0,62), nem se associou a outros agentes usados concomitantemente, como antivirais (0,2 [IC de 95%,-0,82 a 0,93], p = 0,8), antibióticos (0,28 [IC de 95%,-1,31 a 1,17], p = 0,82) e hidroxicloroquina (0,02 [IC de 95%, -0,12 a 0,09], p = 0,62). O tratamento com PC foi associado a uma redução nos níveis de proteína C reativa, independentemente da idade do paciente (0,17 [IC 95%,-2,25 a 2,06], p = 0,68) e ao uso de antivirais (0,19 [IC 95%,-2,45 para 2,481], p = 0,94), antibióticos (0,18 [IC 95%,-2,06 a 2,72], p = 0,32) e hidroxicloroquina (0,05 [IC 95%,-0,70 a 0,79], p = 0,56). Os autores defendem que biomarcadores como proteína C reativa, interleucina 6 (IL-6), dímeros-d e desidrogenase láctica, bem como fatores de risco inerentes, como idade avançada e múltiplas comorbidades, podem auxiliar no processo de tomada de decisão que orienta futura terapia de PC. Concluem ainda, que estudos controlados em grande escala que considerarem a COVID-19 ao longo do continuum da gravidade da doença ajudarão a entender se a administração de PC no início do curso da doença pode prevenir a deterioração clínica e melhorar as taxas de sobrevivência. Marcadores inflamatórios e cardiovasculares substitutos que se correlacionam com desfechos clínicos significativos, como admissão à UTI e taxas de mortalidade, também podem ajudar a decidir o momento mais apropriado para a administração de PC.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas, assim como as posologias dos tratamentos administrados, principalmente daqueles utilizados para COVID-19 (hidroxicloroquina e tocilizumabe). Também não há menção sobre eventos adversos.

ARGATROBANA

RELATO DE CASO\ *JAPÃO*

O artigo apresenta um caso de um paciente do sexo masculino, com 37 anos de idade que teve trombose pulmonar aguda devido a COVID-19. A hospitalização ocorreu no 8º dia de doença,

o paciente recebeu oxigenoterapia (3 L/min), favipiravir oral e ciclesonida (via inalatória). Após o 3º dia de admissão, houve elevação aguda do D-dímero sem achados sugestivos de tromboembolia venosa profunda (TEV). Foi iniciada terapia profilática com heparina intravenosa não fracionada (bolus de 5.000 UI e 300 UI/h inicialmente), e a dosagem foi ajustada de acordo com o TTPa. No dia 8, houve piora e identificação de tromboembolismo pulmonar maciço por meio de TC de tórax, sendo intubado e transferido para a UTI. A ventilação sozinha não foi suficiente para melhora, sendo introduzida oxigenação veno-arterial por membrana extracorpórea (VA-ECMO). No dia 13 foi identificada trombocitopenia, com hemocultura negativa. No dia 15, exames revelaram a queda contínua na contagem de plaquetas sendo identificada trombocitopenia induzida por heparina (HIT). O tratamento com heparina foi substituído por argatrobana (0,2 µg/kg/min), e foi observado aumento gradual da contagem de plaquetas, com ajuste da dosagem de argatrobana conforme monitoramento da TTPa. No dia 22, a terapia com ECMO foi encerrada, o ventilador foi removido, e, no dia 35, a terapia com argatrobana foi encerrada. O tratamento foi seguido na enfermaria geral, e o tratamento de reabilitação foi realizado com varfarina. Os autores concluíram que houve sucesso no tratamento do tromboembolismo induzido por heparina (HIT) após substituição da heparina por uma baixa dosagem de argatrobana com cuidadoso monitoramento do status da função de coagulação.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o artigo atendeu 5/6 critérios. As limitações do estudo são: os autores não informaram por quanto tempo o paciente permaneceu na enfermaria, nem quando houve alta hospitalar.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA\ ***ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA***

Dados anteriores promissores *in vitro* que surgiram após o surto de SARS-CoV em 2003, juntamente com a necessidade emergente de estratégias de gerenciamento farmacológico na luta contra a COVID-19, despertaram o interesse no uso de cloroquina e hidroxicloroquina em todo o mundo. Infelizmente, a atividade *in vitro* dessas drogas não se correlacionou necessariamente com a maioria dos estudos *in vivo*, que não mostraram eficácia consistente. A segurança também é uma grande preocupação, pois esses agentes têm um risco conhecido de prolongamento do intervalo QT e efeitos pró-arrítmicos. Ademais, a variabilidade genética entre os indivíduos influencia o metabolismo da resposta da cloroquina e hidroxicloroquina. Essa variabilidade pode afetar a resposta aos tratamentos e aumentar o risco de eventos adversos aos medicamentos. Ambas as drogas são capazes de inibir o CYP2D6, o que pode influenciar os efeitos de outros medicamentos que dependem dessa enzima para o metabolismo. A cloroquina e a hidroxicloroquina podem potencializar os efeitos dos substratos do CYP2D6, como o metoprolol, carvedilol e outros. Também tem havido interesse do público sobre o uso de cloroquina e hidroxicloroquina para prevenção de COVID-19, porém um ensaio randomizado controlado por placebo incluiu 821 participantes que tiveram exposição domiciliar ou ocupacional a alguém com COVID-19 confirmado a uma distância de menos de 6 pés por mais de 10 minutos. Os participantes foram randomizados dentro de 4 dias de exposição para receber profilaxia com hidroxicloroquina 800 mg, seguido de 600 mg em 6–8 horas,

depois 600 mg por dia ou placebo por um total de 5 dias. Os achados não relataram diferença significativa na incidência de COVID-19 em 14 dias (hidroxicloroquina 11,8% versus placebo 14,3%; p = 0,35). Além disso, as diretrizes de prática clínica não fornecem consenso claro sobre o papel da cloroquina ou da hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19. A agência sanitária dos Estados Unidos (FDA) declarou que os benefícios potenciais desses agentes não superam mais os possíveis riscos e, a menos que novas informações emergentes sugiram uma relação risco/benefício mais favorável, nem a cloroquina nem a hidroxicloroquina devem ser recomendadas para o tratamento ou prevenção da COVID-19 neste momento. Os autores concluem que, apesar dos dados positivos *in vitro* sobre a atividade antiviral de cloroquina e hidroxicloroquina, estudos de eficácia usando cloroquina e hidroxicloroquina para o manejo de COVID-19 são conflitantes, mas inclina-se contra o uso desses medicamentos para tratar e prevenir esta doença. Embora existam muitos ensaios clínicos em andamento que podem ajudar a definir um possível papel da cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento ou prevenção de COVID-19, o futuro não parece promissor para o uso de aminoquinolinas no manejo da COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que os autores não relataram as estratégias de busca e os critérios de inclusão utilizados para selecionar os estudos que fizeram parte dessa revisão. Trata-se de uma revisão abrangente, onde os autores trazem achados de estudos *in vitro* e *in vivo* sobre a eficácia e segurança da cloroquina e hidroxicloroquina e, baseado nessas evidências não recomendam o uso neste momento para o tratamento da COVID-19.

BDMARDS, TOCILIZUMABE, SARILUMABE, CORTICOIDES

ARTIGO DE OPINIÃO\ *ITÁLIA*

Os autores do artigo relatam que, no contexto da infecção por SARS-CoV-2, o tratamento crônico ou associado com drogas anti-reumáticas modificadoras de doenças biológicas (bDMARDs) podem afetar a epidemiologia dos sintomas respiratórios de pacientes reumatológicos imunossuprimidos. Desta forma, eles realizaram um questionário com 146 pacientes em tratamento com inibidor de IL-6R (tocilizumabe ou sarilumabe) na Divisão de Reumatologia da Policlínica Universitária de Fondazione, Itália. Cada paciente inscrito foi entrevistado sobre a incidência de febre e sintomas respiratórios, como tosse, dor de garganta e dispneia no período de 1 de janeiro a 3 de março de 2020. Os resultados mostraram que os pacientes relataram apenas sintomas respiratórios leves e ninguém declarou contato anterior com indivíduos confirmados com SARS-CoV-2. Alguns estudos vem demonstrando que antimaláricos podem ter propriedades antivirais contra SARS-CoV-2. Diante disso, e estratificando todo o estudo com base no uso concomitante de antimaláricos + inibidor de IL-6R, não foram encontradas diferenças significativas quanto à incidência de febre e sintomas respiratórios entre tratados e não tratados com antimaláricos. Considerando o uso concomitante de outros c-DMARDs (metotrexato, sulfassalazina e leflunomida, isoladamente ou em combinação) + inibidor de IL-6R, observou-se que não houve aumento do risco de ocorrência de febre e sintomas respiratórios em comparação com pacientes em monoterapia com inibidor de IL-6R. No entanto, considerando o uso concomitante de esteroides, os pacientes em uso

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

de inibidor de IL-6R + cDMARDs + terapia com esteroides apresentaram maior taxa de febre e dor de garganta em comparação com pacientes em monoterapia (0,0% febre, $p = 0{,}017$; e 3,5% dor de garganta, $p = 0{,}041$). Apesar de não ter sido realizada a estratificação dos pacientes com base na indicação do inibidor de IL-6R, os dados apoiam a política atual da comunidade reumatológica de sugerir não interromper as terapias convencionais ou biológicas com DMARDs, apesar do fato de que esteroides em de baixas dosagens devem ser evitados. Concluindo, os autores dizem que uma melhor compreensão das implicações da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas e os efeitos dos DMARDs convencionais e biológicos, é urgentemente necessária para orientar os médicos no cuidado aos pacientes.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, os autores atenderam 6 de 6 critérios. Entretanto, as opiniões e recomendações feitas pelos autores foram baseadas em poucos estudos, e utilizando os resultados de um questionário aplicado em um grupo amostral pequeno, heterogêneo, e de um único centro.

LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA\ ***REINO UNIDO***

O presente artigo traz dois Best Evidence Topic reports (BETs) sobre dois medicamentos que vem sendo utilizados no tratamento da COVID-19. O primeiro deles relata uma breve revisão da literatura examinando se o uso de lopinavir/ritonavir leva a melhores resultados em pacientes internados com COVID-19. Até agora, a maior parte da literatura possui estudos mais descritivos. A evidência de mais alto nível sobre o uso de lopinavir/ritonavir foi dada pelo ensaio clínico randomizado de Cao e colaboradores publicado no NEJM. Os resultados não mostraram diferenças significativas no tempo para melhora clínica ou mortalidade de 28 dias quando comparado com o grupo controle. Logo, os autores concluem que não há evidências atuais para apoiar o uso de lopinavir/ritonavir no tratamento da COVID-19 para melhorar os resultados clínicos dos pacientes. O segundo BET traz uma breve revisão da literatura sobre o uso de hidroxicloroquina no tratamento de pacientes que apresentam COVID-19 confirmado. Foram encontrados nove estudos relevantes, cinco ensaios clínicos randomizados (RCTs), dois estudos observacionais e um estudo de braço único em um único centro. Cabe ressaltar que dois desses estudos foram interrompidos antes da conclusão, um devido a problemas de segurança significativos com a hidroxicloroquina e outro porque nenhum benefício foi encontrado. Concluindo, nenhum dos artigos demonstrou fortes evidências estatísticas de que o tempo de internação, as admissões na UTI ou a mortalidade são reduzidas pelo tratamento com hidroxicloroquina.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica do texto identificou alguns pontos que devem ser relatados. Os autores trouxeram uma síntese bem simplificada dos estudos encontrados, não relatando maiores detalhes sobre os mesmos. Ademais, a ausência de uma pergunta estruturada com os critérios de inclusão e exclusão de artigos dificulta a análise de possíveis vieses de seleção dos estudos.

REFERÊNCIAS

1. Chacko J, Brar G, Premkumar R. **Hydroxychloroquine in COVID-19: An updated systematic review with meta-analysis.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20101774.
2. Chen C, Pan K, Wu B, *et al.* **Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials.** European Journal of Clinical Pharmacology. https://doi.org/10.1007/s00228-020-02962-5
3. Rabelo-da-Ponte FD, Silvello D, *et al.* **Convalescent Plasma Therapy on Patients with Severe or Life-Threatening COVID-19: A Metadata Analysis, 2020.** The Journal of Infectious Diseases, doi/10.1093/infdis/jiaa509/5890481
4. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, *et al.* **Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19.** J Endocrinol Invest. 2020 Aug;
5. Bradfute SB, Hurwitz Y, Yingling AV, *et al.* **SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Titers in Convalescent Plasma and Recipients in New Mexico: An Open Treatment Study in COVID-19 Patients.** The Journal of Infectious Diseases, jiaa505 (2020). Doi://doi.org/10.1093/infdis/jiaa505
6. Lopez A, Duclos G, Pastene, Bezulier K, *et al.* **Effects of Hydroxychloroquine on COVID-19 in Intensive Care Unit Patients: Preliminary Results, International Journal of Antimicrobial Agents (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106136**
7. Stessel B, Vanvuchelen C, Bruckers L *et al.* **Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol T in critically ill ICU patients with COVID-19: A longitudinal controlled before-after study.** Thrombosis Research. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.038
8. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Vidal-Villegas B, *et al.* **Evaluation of retinotoxicity of COVID-19 treatment: hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir.** Journal of Medical Virology (2020). Doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26420
9. Zhu S, Wang J, Wang Y, Chu J, Liu Y, Chen X, Chen X. **QTc prolongation during antiviral therapy in two COVID-19 patients.** J Clin Pharm Ther. 2020 Jul 21:10.1111/jcpt.13183. doi: 10.1111/jcpt.13183.
10. Iannetta M, Cesta N, Stingone C, Malagnino V, Teti E, Vitale P, *et al.* **Mild clinical manifestations of SARS-CoV-2 related pneumonia in two patients with multiple sclerosis under treatment with ocrelizumab.** Mult Scler Relat Disord. 2020 Aug 4;45:102442. doi: 10.1016/j.msard.2020.102442.
11. Morath *et al.* **Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients.** Critical Care (2020) 24:481. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03171-3
12. Sagardia LM, Daniels LM. **Thrombolysis and use of argatroban for the treatment of massive pulmonary embolism following anticoagulation failure in a patient with COVID-19.** American Journal of Health-System Pharmacy.2020. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa287
13. Ogawa Y, Nagata T, Akiyama T, *et al.* **Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in a patient with coronavirus disease 2019.** Journal of Thrombosis and Thrombolysis https://doi.org/10.1007/s11239-020-02248-8
14. Schluenz LA, Ramos-Otero GP, Nawarskas JJ. **Chloroquine or Hydroxychloroquine for Management of Coronavirus Disease 2019: Friend or Foe?.** Cardiol Rev. 2020;28(5):266-71. Disponível em: https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000329

15. Alivernini S, Petricca L, Perniola S *et al.* **No higher risk of respiratory symptoms in Italian rheumatological patients under IL-6R-inhibitor therapy in SARS-CoV-2 pandemic.** Rheumatology. doi:10.1093/rheumatology/keaa388

16. Reynard C *et al.* **Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary.** Emergency Medicine Journal Jul 2020, 37 (7) 450-451. DOI: 10.1136/emermed-2020-210221.2

17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 93: busca realizada em 13 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04511819/EUA	Medicamento experimental	Losmapimod comprimido oral	Placebo	Ainda não recrutando	13/08/2020	Fulcrum Therapeutics
2	NCT04512079/EUA	Anticoagulante	Enoxaparina	Apixabana	Ainda não recrutando	13/08/2020	Valentin Fuster; Icahn School of Medicine at Mount Sinai
3	NCT04511650/País não declarado	Antineoplásico	" Solução Subcutânea Razuprotafib"	Placebo	Ainda não recrutando	13/08/2020	Aerpio Therapeutics; Medical Technology Enterprise Consortium (MTEC)
4	NCT04511923/Irlanda	Anticoagulante	Heparina nebulizada	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13/08/2020	University College Hospital Galway
5	NCT04512027/India	Suplemento de dieta	Prolectin	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13/08/2020	Composite Interceptive Med Science; Pharmalectin Inc

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo Ml42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972